

380127

P.- 44-953

S 6695 - f 10293
506/Km.

SECCION TECNICA

CLASIFICACION
CLASE 607 AGI
SUBCLASE 1 R
1970



Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de S P O F A spojené podniky pro zdravotnickou výrobu

entidad / ~~asociación~~ checoslovaca

con domicilio en Husinecká 11a, Praga-Zižkov, Checoslovacia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIEPINAS SUSTITUIDAS FARMACODINAMICAMENTE ACTIVAS"

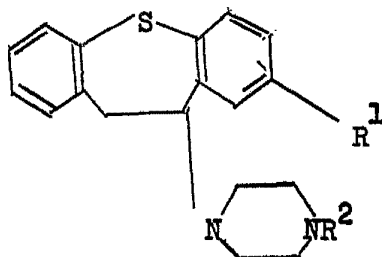
(Clase Internacional C07d)

14 JUL



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de 10-(piperazino-4-sustituído)-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepinas farmacodinámicamente activas de la fórmula general I

5



10

I

15

20

25

30

en que R^1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un radical alcoholo R, un grupo trifluorometilo, un radical alcoxi OR, un grupo alcoholitio SR, un grupo alcánsulfonilo, SO_2R , un grupo nitro o ciano; R^2 significa un radical alcoholo, alqueniolo, alquinilo, cicloalcoholo, cicloalcoholalcoholo, aralcoholo, hidroxialcoholo, aciloxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo o alcocarbonilalcoholo, representado R un radical hidrocarbonado alifático de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, representando alqueniolo o alquinilo un radical con 2 hasta 4 átomos de carbono, representando cicloalcoholo un radical ciclopropilo hasta ciclooctilo, representando acilo un radical de ácido carboxílico alifático con 2 hasta 5 átomos de carbono, y en que el radical aralcoholo en el núcleo bencénico puede estar sustituido con un radical alcoholo, alcoxi, alcoholitio o trifluorometilo o con un átomo de halógeno

380127

14 JUL 1970

no; y sus sales.

Estos compuestos muestran una pronunciada actividad farmacodinámica, por lo cual encuentran utilización como agentes curativos neurótropos y psicótropos. Poseen especialmente una actividad amortiguadora central desde moderada hasta muy intensa, en parte son muy activos catalépticamente, y además son activos hipotérmicamente, potencian el efecto de los agentes hipnóticos, y tienen una actividad antiserotonina, antihistamina y vasodilatatoria.

Una sustancia típica de acuerdo con el invento la constituye la 8-metil-tio-10-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazino]-10,11-dihidrodibenzo/b,f(tiepina, que fué ensayada farmacológicamente en forma de su diclorhidrato-dihidrato. La toxicidad aguda, determinada en ratones después de administración intravenosa (DL₅₀), es de 44 mg/kg. En el ensayo de la barra rotatoria, después de administración intravenosa a los ratones, la sustancia provoca las perturbaciones de la coordinación de movimiento ya en dosis muy pequeñas, la dosis activa media en este ensayo (DE₅₀) en el momento del máximo efecto (40 minutos después de la administración de la sustancia) es de 0,11 mg/kg. La sustancia muestra además una pronunciada potenciación de la narcosis con tiopental en ratones después de administración intravenosa; la dosis de umbral de la sustancia, que prolonga significativamente de modo estadístico el sueño del tiopental, es de 0,025 mg/kg. También en el ensayo de catalepsia en ratas es muy activa la sustancia. La dosis que provoca la catalepsia en 50 % de los animales después

380127

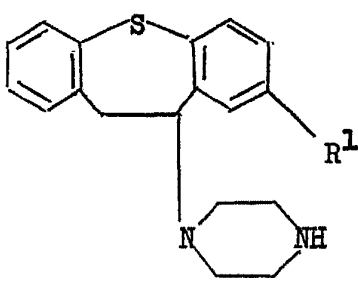


de administración intraperitoneal (DE₅₀), es de 0,62 --
mg/kg. Ya en una dosis de 0,1 mg/kg la sustancia mues--
tra, después de administración intraperitoneal, una ac--
tividad antiserotonina en un ensayo "in vivo" en ratas.
5 En una dosis de 10 mg/kg intraperitonealmente la sustan--
cia no influye sobre la ptosis con reserpina en rato--
nes; después de administración peroral de 50 mg/kg an--
tagoniza de modo estadísticamente insignificante el efec--
to ulcerógeno de la reserpina en ratas. Finalmente, se
10 comprobó con esta sustancia además un pronunciado efec--
to antihistamina, a saber en el ensayo de desintoxica--
ción con histamina en cobayas in vivo, y además un pro--
nunciado efecto hipotérmico, vasodilatador y un impor--
tante efecto inhibidor de la inflamación.

15 En comparación con el conocido preparado neuro--
léptico "Chlorpromazin" (clorpromazina) la sustancia --
citada es 5 veces más activa en el ensayo de la barra --
rotatoria, 10 veces más activa en el ensayo de la poten--
ciación del sueño del tiopental., aproximadamente 13 ve--
20 ces más activa en el ensayo de la catalepsia; al mismo
tiempo es sólo un poco más tóxica, de modo que su índi--
ce de efecto supera en varias veces al de la cloroproma--
zian.

25 De acuerdo con el invento, se preparan las --
10-(piperazino-4-sustituído)-10,11-dihidro-dibenzo/b,f/
tiepinas de la fórmula general I farmacodinámicamente --
activas, alcoholando aminas secundarias de la fórmula --
general II

30 380127



II

5

10

en que R¹ significa lo mismo que en la fórmula I, con ésteres de alcohol susceptibles de reaccionar de la fórmula general III



15

20

en que R² significa también lo mismo que en la fórmula I, preferiblemente con correspondientes halogenuros, alcánsulfonatos o arensulfonatos, después de lo cual se transforman los productos básicos resultantes por neutralización con ácidos orgánicos o inorgánicos en correspondientes sales.

25

Como ejemplos del agente de alcoholación se pueden citar: yoduro de metilo, bromuro de etilo, bromuro de alilo, bromuro de propargilo, para-toluénsulfonato de metilo, trimetilénclorhidrina, bromuro de ciclohexilo, bromuro de ciclopropilmetilo, cloruro de 2-acetoxietilo, cloruro de 2-dimetilaminoetilo, éster etílico de ácido bromoacético, éster metílico de ácido 3-bromopropiónico, cloruro de 4-metoxibencilo, etc.

30

La reacción de alcoholación de acuerdo con el presente invento se lleva a cabo con utilización de

380127



5 un moderado exceso del agente de alcoholación (de 10 -
a 50 %), a temperatura elevada (50 hasta 150° C), a - -
presión normal o elevada (esto en el caso de agentes -
de alcoholación volátiles, por ejemplo cloruro de meti-
lo), en disolventes apropiados, en calidad de medios de
reacción, eventualmente sin disolvente. Las particula-
ridades de las condiciones de reacción, que pueden ser
muy diversas, se pueden ver en los ejemplos. Las reac-
ciones de alcoholación transcurren sin utilización de -
10 agentes de condensación, pero es posible también traba-
jar en presencia de tales agentes, a saber tanto inor-
gánicos (por ejemplo carbonato de potasio anhidro) como
también orgánicos (piridina, trietilamina).

15 Los compuestos que se pueden obtener de acuer-
do con el presente invento son bases fuertes, predomi-
nantemente cristalinas, que por neutralización con áci-
dos orgánicos o inorgánicos suministran sales excelente-
mente cristalizables. Para eventuales fines de utiliza-
ción terapéuticos son especialmente bien apropiados - -
20 los clorhidratos y maleatos.

Los siguientes ejemplos deben explicar exclu-
sivamente con más detalle el invento, pero sin limitarlo
de ningún modo.

25 Ejemplo.-

1.- Una mezcla de 8,3 g de 8-cloro-10-pi-
perazino-10,11-dihidro-dibenzo/b,f/tiepina, 4,1 g de --
30 carbonato de potasio anhidro, 3,7 g de bromuro de ali-

380127



lo y 90 ml de 1-butanol absoluto se agita y se calienta durante 12 horas bajo reflujo en un baño mantenido a 110-120° C. Después de enfriar, se filtra con succión la porción inorgánica y se evapora el filtrado bajo presión reducida. El residuo (12 g de una masa vítrea) se disuelve en benceno y se filtra esta solución sobre una columna de 20 g de óxido de aluminio neutro (actividad II), con elución con más cantidad de benceno. Por evaporación del filtrado se obtienen 6,6 g de la base oleosa de la 8-cloro-10-(4-alilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, que cristaliza en un pequeño volumen de etanol y funde a 44-47° C. Por neutralización con ácido maleico en etanol, se obtiene el maleato normal con p. de f. 192-193° C.

La 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina (Fórmula II, $R^1 = Cl$) que sirve como sustancia de partida, puede ser preparada del siguiente modo:

a) Una mezcla de 44,0 g de 8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina y 75 g de 1-(etoxicarbonil)-piperazina se calienta durante 4 horas en un baño con una temperatura de 105-110° C. Después de enfriar, se reparte la mezcla de reacción entre 200 ml de benceno y 200 ml de agua, se lava la capa bencénica con 200 ml más de agua y luego se agita a fondo con 250 ml de HCl 3 N. Al reposar la mezcla resultante de tres fases (la fase bencénica, la solución acuosa de clorhidrato y el clorhidrato oleoso separado por precipitación salina), tiene lugar la separación casi cuantitativa del

380127



clorhidrato del producto en forma cristalina. Después -
de 4 horas, se filtra con succión, se lava el clorhidra-
to con un poco de benceno, se suspende en 300 ml de - -
agua, se alcaliniza la suspensión con amoníaco acuoso --
5 y se extrae con benceno la base liberada. Por trata- -
miento usual del extracto, se obtienen 49 g de 8-cloro-
10-(4-etoxicarbonilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,
f/tiepina,, que cristaliza en etanol y funde a 113-115°
C. El hidrógenomaleato preparado por neutralización de
10 ácido maleico, con fines de caracterización, es también
cristalino y funde a 190° C (en etanol).

Una mezcla de 6,0 g de la base anterior, 3,0 -
g de hidróxido de potasio y 6 ml de etanol se calienta -
durante 3 horas bajo reflujo en un baño mantenido a 120-
15 130° C. Después de enfriar se reparte la mezclade reac-
ción entre 150 ml de agua y 150 ml de benceno, se agita
a fondo la capa bencénica con 80 ml de HCl 3 N; des- -
pués de reposar durante 3 horas, se filtra con succión -
el clorhidrato sólido separado, se suspende en 150 ml --
20 de agua y se mezcla con 10 ml de amoníaco acuoso concen-
trado. La base liberada se aísla por extracción con - -
benceno. Por evaporación del extracto seco se obtienen
4,8 g de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f
/tiepina en forma de la base, que cristaliza en aceto- -
25 na y funde a 134-136° C. Por neutralización con ácido -
maleico en etanol, ésta proporciona el maleato normal, -
que cristaliza con una molécula de etanol y funde a - -
140-148° C con descomposición.

380127



14 J

5
10
15
20
25
30

B). Una solución de 14,0 g de 8,10-dicloro-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina y 21,5 g de piperazina anhidra en 30 ml de cloroformo se calienta durante 6 horas hasta ebullición bajo reflujo en baño María hirviendo. Después de esto se separa por evaporación cloroformo, y se reparte el residuo entre 150 ml de benceno y 150 ml de agua. La capa bencénica se agita a fondo con 100 ml de HCl 3 N, se filtra con succión el clorhidrato separado (después de 2 horas de reposo), se suspende en la fase acuosa del filtrado y se alcaliniza la totalidad con amoníaco acuoso. La base liberada se extrae con benceno y se aísla del modo usual. En total, se obtiene la deseada 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con un rendimiento de 11,3 g y con p. de f. 132-134° C (en acetona).

2.- Una mezcla de 8,3 g de 8-cloro-10-piperazino-10,11-dihidro-dibenzo/b,f/tiepina, 4,1 g de carbonato de potasio anhidro, 3,6 g de bromuro de propargilo y 90 ml de n-butanol anhidro se agita y se calienta durante 12 horas bajo reflujo en un baño mantenido a 110-120° C. Después de enfriar y de filtrar, se evapora el filtrado bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 200 ml de benceno y se agita a fondo la solución con 150 ml de HCl 3 N. El clorhidrato separado se filtra con succión después de algunas horas de reposo, se suspende en la fase acuosa del filtrado y se alcaliniza la mezcla con amoníaco acuoso concentrado. La base liberada se extrae con 200 ml de benceno y se evapora el extracto después de secar. El residuo (8,2 g) -

380127



constituye la base bruta de la deseada 8-cloro-10-(4-pro-
pargilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, que
cristaliza sólo después de cromatografía en columna so-
bre óxido de aluminio (Actividad II) (elución con bence-
no). Punto de fusión 120-122° C (en etanol). La base -
bruta proporciona, por neutralización con ácido malei- -
co en etanol, el correspondiente maleato bien cristali- -
zable, que funde a 172-174° C (en etanol).

3.- De modo análogo a los ejemplos preceden-
tes se lleva a cabo la reacción de 8,3 g de 8-cloro-10-
piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, 4,1 g de --
carbonato de potasio anhidro y 4,1 g de bromuro de ciclo
propilmetilo en 80 ml de 1-butanol absoluto. Por tra- -
tamiento usual de la mezcla de reacción y por cromato- -
grafía en columna de la base bruta sobre óxido de alumi- -
nio (actividad II) (elución con benceno), se obtienen --
7,6 g de 8-cloro-10-(ciclopropilmetilpiperazino)-10,11-
dihidrodibenzo/b,f/tiepina en forma de la base purifica-
da, que cristaliza en etanol en calidad de solvato con -
una molécula de etanol y funde a 60-63° C. Por neutra- -
lización con ácido maleico en etanol, ésta proporciona -
el maleato cristalino, el cual puede ser purificado por
recristalización en etanol-éter y funde a 153-155° C.

4.- A una solución de 8,3 g de 8-cloro-
10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f(tiepina en 70 --
ml de tolueno absoluto se añaden 5,0 g de trietilamina -
y 8,3 g de éster etílico de ácido bromoacético y se po- -
ne esta mezcla en ebullición bajo reflujo durante 18 ho-

380127



ras. Después de enfriar se diluye la mezcla de reacción
 con 50 ml de benceno y se lava dos veces cada vez con --
 100 ml de agua. La fase orgánica se agita a fondo con --
 70 ml de HCl 3 N, se filtra con succión el clorhidrato --
 5 separado, se suspende en 100 ml de agua y por alcalini--
 zación con amoníaco acuoso se pone en libertad la base --
 y se extrae con benceno. Después de evaporar el disol--
 vente se purifica la base bruta por cromatografía en --
 columna sobre óxido de aluminio (elución con benceno). --
 10 De este modo se obtienen 5,34 g de 8-cloro-10-(4-etoxi-
 carbonilmetilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina,
 que por neutralización con ácido maleico en etanol --
 se transforma en el maleato bien cristalizabile con p. de
 f. 125-129° C.

15 5.- De manera análoga al Ejemplo 1, por al-
 cohilación de 8-metil-tio-10-piperazino-10,11-dihidrodi-
 benzo/b,f/-tiepina con trimetilenbromhidrina (en un ex-
 ceso de 25%) se obtiene, con un rendimiento de 60 %, la
 20 base de la 8-metiltio-10-[4-(3-hidroxipropil)-piperazi-
 no/-10,11-dihidrodibenzo/b,f/-tiepina, que cristaliza --
 en una mezcla de benceno y éter de petróleo y funde --
 a 93-95° C. Por neutralización con cloruro de hidróge--
 no en una mezcla de etanol-éter ésta proporciona el co-
 25 rrespondiente di-clorhidrato, que cristaliza en etanol --
 acuoso en forma de dihidrato y funde a 223-226° C.

La 8-metiltio-10-piperazino-10,11-dihidrodi-
 benzo/b,f/tiepina que sirve como sustancia de partida --
 puede obtenerse por ejemplo del siguiente modo:

30

380127



Una solución de 8,0 g de 8-metiltio-10-cloro-
10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina y 13,0 g de 1-(etoxi-
carbonil) piperazina en 14 ml de cloroformo se pone en
ebullición bajo reflujo durante 6 horas. Después de en-
friar se lava la mezcla de reacción con 30 ml de una so-
lución al 10 % de hidróxido de sodio, se diluye con 200
ml de éter, se lava con agua y se agita a fondo con 120
ml de HCl 2,5 N. La mezcla de la solución acuosa de
clorhidrato y del clorhidrato separado se alcaliniza
con una solución al 10 % de hidróxido de sodio y se ex-
trae con benceno la base liberada. El extracto se seca
con carbonato de potasio anhidro y se evapora el disol-
vente. El residuo cristaliza después de añadir un poco
de benceno y éter de petróleo. Se obtiene 8-metiltio-
10-(4-etoxicarbonilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,f
/tiepina con un rendimiento de 8,5 g. P. de f. 112-115°
C. El hidrógenomaleato cristaliza en etanol y funde a
181-182° C.

Una mezcla de 16,3 g de la base anterior,
9,5 g de hidróxido de potasio y 20 ml de etanol se ca-
lienta bajo reflujo durante 3 horas en un baño mantenido
a 120° C. Después de enfriar, se diluye la mezcla de
reacción con 70 ml de agua y se extrae el producto con
una mezcla de bencen-cloroformo (2:1). Se seca el ex-
tracto con carbonato de potasio anhidro, se decolora con
carbón, se filtra y se evapora el filtrado bajo presión
reducida. Se obtiene la deseada 8-metiltio-10-pipera-
zino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina. El rendimiento
de producto bruto asciende a 13,7 g. Después de recris-
talizar en acetona, éste funde a 94-96° C. Por neutra-

380127



lización de la base con ácido maleico se obtiene el maleato cristalino con punto de fusión 162-163° C. (en etanol-éter).

5

6.- Similarmente al Ejemplo precedente, por alcoholación de 8-metoxi-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina con trimetilénbromhidrina se obtiene, con un rendimiento de 70 %, la correspondiente 8-metoxi-10-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazino]-10,11-dihidrodibenzo/b. f/ tiepina. La base bruta se transforma por neutralización con ácido maleico directamente en el di(hidrógenomaleato) cristalino con punto de fusión 113-114°C (en etanol).

10

15

La 8-metoxi-10-piperazino-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina que sirve como material de partida se prepara de manera análoga a la de los productos intermedios indicados en los Ejemplos 1 y 5, es decir por condensación de 8-metoxi-10-cloro-10,11-dihidrodibenzo/b,f /tiepina con 1-(etoxicarbonil)-piperazina y por siguiente hidrólisis alcalina de la 8-metoxi-10-(4-etoxicarbonilpiperazino)-10,11-dihidrodibenzo/b,f/tiepina, resultante. Se aísla la base en forma de un aceite, que proporciona el di-(hidrógenomaleato) bien cristalizable con punto de fusión 155-157° C (en etanol-éter).

20

25

De los modos arriba descritos se prepararon los siguientes compuestos de la fórmula general I:

30

380127



	R ¹	R ²		SC
5	H	CH ₃	Base	135-136
			Maleato	157-158
	H	C ₂ H ₅	Base	85-86
			Maleato	150-151
10	H	CH ₂ CH ₂ OH	Base	108-110
			Maleato	129-130
	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Base	138
			Maleato	156
15	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	Di(hidro geno ma- leato)	137-138
	H	CH ₂ C ₆ H ₅	Base	148-149
			Maleato	210-211
20	F	CH ₃	Base	144
			Maleato	175-177
	Cl	CH ₃	Base	99-101
			Diclorhi drato	190
25	Cl	Ciclopropilo	Maleato	175-176
	Cl	Ciclohexilo	Maleato	184-185
	Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	Base	150-151
			Maleato	204-205
30	Cl	4-metoxibencilo	Metansul fonato	211-212

380127



	R ¹	R ²		20
5	Cl	CH ₂ CH ₂ OH	Maleato	165-166
	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Base	109-112
			Di(hidro- genomalea to)	139-140
10	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	Base	116-117
			Di(hidro- genomalea to)	136-138
	Cl	CH ₂ CH ₂ CH/OH/CH ₃	Maleato	155-160
15	Cl	/CH ₂ / ₂ OCOCH ₃	Di(hidro- genomalea to)	160-161
	Cl	/CH ₂ / ₃ OCOCH ₃	Di(hidro- genomalea to)	162-163
20	Cl	/CH ₂ / ₃ OCOC ₂ H ₅	Di(hidro- genomalea to)	159
	Cl	CH ₂ CH ₂ N/CH ₃ / ₂	Dimallea- to	192-193
25	Cl	CH ₂ CH ₂ N/C ₂ H ₅ / ₂	Dimallea- to	193-195
	Cl	CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	Base	100-101
			Maleato	144-145
30	Br	CH ₃	Base	118-119
			Maleato	203-204

380127



		R ¹	R ²		20
5	30.	CH ₃	CH ₃	Di(hidro- genomalea to)	160-162
	31.	C/CH ₃ /3	CH ₃	Di(hidro- genomalea to)	92-94
10	32.	CF ₃	CH ₃	Maleato	137-138
	33.	OCH ₃	CH ₃	Base Maleato	80-82 207-209
	34.	SCH ₃	CH ₃	Base Maleato	88-89 162-164
15	35.	SCH ₃	/CH ₂ /3OCOC ₂ H ₅	Di(hidro- genomalea to)	130-131
	36.	SO ₂ CH ₃	CH ₃	Maleato	141-143
20	37.	NO ₂	CH ₃	Base Maleato	160-163 187-189
	38.	CN	CH ₃	Base Maleato	171-173 187-189
25					

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 28 de mayo de 1.969, bajo el número PV 3803-69, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

380127



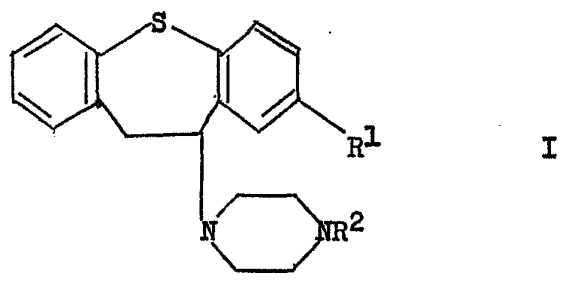
- REIVINDICACIONES -

5

Los puntos de Invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la preparación de tiepinas farmacodinámicamente activas, tales como 10- $\left[\begin{array}{c} \text{piperazino 4-sustituído} \\ \text{7-10,11-dihidrodibenzo } [b,f] \end{array} \right]$ tiepinas de la fórmula general I

20



25

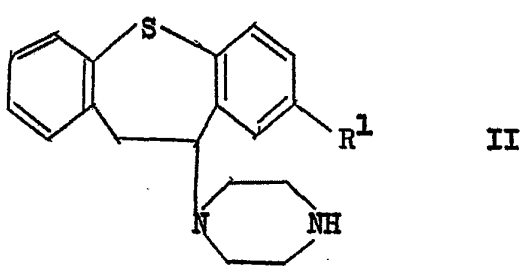
donde: R^1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un resto alcohilo R, un grupo trifluorometilo, un radical alcoxi OR, un grupo alcohilitio SR, un grupo alcanosulfonilo SO_2R , un grupo nitro o un grupo ciano; R^2 significa un grupo alcohilo, alquenilo, alquinilo, cicloalcohilo, cicloalcohol-alcohilo, aralcohilo, hidroxialcoholo, aciloxialcoholo, dialcoholaminoalcoholo o alcoxicarbo

30
10-7-70

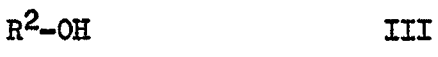


14 JUL

5 nilalcoholo, representando R un radical hidrocarbonado -
 alifático de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos
 de carbono, representando alqueniilo y alquinilo un radi-
 cal con 2 a 4 átomos de carbono, representando cicloalco-
 hilo un radical ciclopropilo o ciclooctilo, representan-
 do acilo un radical de ácido carboxílico alifático con 2
 a 5 átomos de carbono y pudiendo el radical aralcoholo -
 estar sustituido en el núcleo bencénico con un radical -
 alcoholo, alcoxi, alcoholitio o trifluorometilo o con un
 10 átomo de halógeno, y sus sales, caracterizado porque ami-
 nas secundarias de la fórmula general II



20 donde R¹ significa lo mismo que en la fórmula I, se alco-
 hila con ésteres de alcohol susceptibles de reaccionar
 de la fórmula general III



25 donde R² significa también lo mismo que en la fórmula I,
 con preferencia con halogenuros, alcansulfonatos o aren-
 sulfonatos correspondientes, después de lo cual los pro-
 ductos básicos resultantes se transforman en las sales -
 correspondientes por neutralización con ácidos orgánicos
 o inorgánicos.

30 2.- Un procedimiento para la preparación de
 tiepinas sustituidas farmacodinámicamente activas.

380127



74

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 14 JUL. 1970

P.A.

Alberto de Elizaburo
Per Poderes

10-7-70

SOC.

- 19 -

380127